

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gilbert BRETONNIERE

Né le 25 juillet 1927, à Saint-Sébastien-sur-Loire (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le 19 janvier 1961

LA
TESTOSTERONE EN GYNECOLOGIE

Président : M. FUNCK-BRENTANO, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BRETONNIERE

Prénom : GILBERT

Date de soutenance : 19 janvier 1961

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

BRETONNIERE (GILBERT).
— La testostérone en gynécologie. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1961, in-8°, 51 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1961, N°).

BRETONNIERE (GILBERT).
— La testostérone en gynécologie. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1961, in-8°, 51 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1961, N°).

BRETONNIERE (GILBERT).
— La testostérone en gynécologie. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1961, in-8°, 51 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1961, N°).

BRETONNIERE (GILBERT).
— La testostérone en gynécologie. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1961, in-8°, 51 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1961, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gilbert BRETONNIERE

Né le 25 juillet 1927, à Saint-Sébastien-sur-Loire (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le 19 janvier 1961

LA
TESTOSTERONE EN GYNECOLOGIE



Président : M. FUNCK-BRENTANO, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1961

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (F.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN : LÉON BINET, *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Jean VERNE — 2^e ASSESSEUR : Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.)	
— <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) — <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.)	
— <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurg. orthopédique et réparat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) .	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) .	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Bouicaud</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Broussais</i> : SOULIÉ (P.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.) ;	
BROUET (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) — <i>Pitié</i> :	
DREYFUS (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.).	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) : MERGER (R.).	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) .	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psihiatrie infantile (Salpêtrière) .	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) . .	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
--------------------	--

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.).

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.* ; MM. ABELANET (R.); BUSSER (F.); CHOMETTE (G.); GUYGOU (Ch.), *m. conf.* ; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.); CHRISTOL (D.);
LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.* ; BOURILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.); JÉRÔME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.);
MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COUJARD (R.), *pr. s. ch.* ;
MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.* ; BLANCHER (G.); Mlle CORRE-HURST (L.);
M. SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.); DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. DEROBERT (L.), *pr. s. ch.* ;
FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISSET (B.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.);
LE LORIER (G.); LÉVY (J.); MORIN (P.); MUSSET (R.); ROBEY (M.);
SENÈZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophthalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.);
SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.);
CAUCHOIX (J.); CERBONNET (G.);
CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.);
DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.);
GARBY (M.); GARNIER (H.);
GAUDART d'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.);
LATASTE (J.); LÉVÊQUE (B.);
LOYGUE (J.); MERCADIER (M.); NATALI (J.);
PELLERIN (D.); PERROTIN (J.);
ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX (P.);
BOVIN (P.); CROSNIER (J.);
HARTMANN (L.); LÉPER (J.); MAURICE (J.);
MIKOL (Cl.); RICHET (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER (J.);
BOUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.);
BRISAUD (H.); BROCARD (H.); BUGÉ (A.);
CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.);
COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.);
ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.);
FRITEL (D.); HENNEQUET (A.);
HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAROCHE (Cl.);
LESOBRE (R.); MACREZ (C.);
MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.);
TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. JOSEPH (R.); LAFOURCADE (J.);
LEPERCQ (G.); MANDE (R.); MOZZICONACCI (P.);
POLONOVSKI (C.); ROSSIER (A.);
VIALATTE (J.).

Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :

MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.);
DURAND (J.); GIRARD, *m. conf.* ;
HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :

MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.),
m. conf., *pr. s. ch.* ; GREMY (F.),
m. conf. ; MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);
ROUCAYROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.),
m. conf.

Pneumo-phthisiologie :
MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :
MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.);
FLAVIGNY (H.); LAPRESLE (J.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

Stomatologie :
M. CERNÉA (P.); Mme CHAPUT (A.),
m. conf. agr.; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :
MM. CHASSAGNE (P.); LAMOTTE (M.);
MARCHE (J.).

Urologie :
MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).
Clinique chirurgicale :
MM. ABOULKER (P.); AMELINE (A.),
pr. s. ch.; VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :
MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :
MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :
MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique oto-rhino-laryngologique :
M. MADURO (R.).

Clinique pédiatrique et puériculture :
M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie M. HAUDUIROY (P.), *prof. sans chaire*
Pathologie chirurgicale M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)
Secrétaire principal Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque,
Conservateur du Musée d'Histoire de la
Médecine M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
QUIÉVREUX (E.)

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises
dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553817_0053

A MA GRAND-MERE

*Qui s'est tant dévouée pour moi dans
les premières années de ma vie.
En témoignage de mon affection.*

A MON PERE

*Qui n'a rien négligé pour me réserver
le plus beau des métiers.
En témoignage de ma profonde ten-
dresse et de ma reconnaissance.*

A MA MERE

*Qui se montre si courageuse dans l'ad-
versité. Je lui renouvelle ici les marques
de mon affection.*

A MA FEMME

*Compagne sans défaillance des bons
comme des mauvais moments.
Avec toute ma tendresse et en remer-
ciements de toutes les joies qu'elle m'a
procurées.*

A MES ENFANTS

BRIGITTE ET CHRISTOPHE

A MA GRAND-MERE FORTINEAU

A MES BEAUX-PARENTS

*Dont le dévouement à la famille est
sans bornes.*

*Témoignage de mon admiration et de
mon profond respect.*

A MES TANTES

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FUNCK-BRENTANO

Professeur de la Chaire de Clinique Gynécologique
à l'Hôpital Broca

Chirurgien des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Chirurgie

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SAUVAGE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien des Hôpitaux

Il nous a toujours témoigné de la sympathie et sa sollicitude à notre égard ne s'est jamais démentie. Notre dette de reconnaissance à son égard est très grande.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEROUX

De la Faculté de Médecine de Nantes
Professeur de Clinique Obstétricale

Hommage de notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BADOIT

Chirurgien-Accoucheur de l'Hôpital-Clinique
de Saint-Avold (Moselle)

Avec toute ma sympathie.

AVANT-PROPOS

Lorsque, vers 1935, l'hormonothérapie a pris une importance qui depuis n'a cessé de progresser à pas de géant, on connaissait bien la testostérone. Mais on la considérait surtout comme une hormone virilisante. Ce n'est qu'à partir de cette époque que l'on comprit que la testostérone était appelée à jouer un rôle très important dans le traitement des troubles fonctionnels ovariens. Pour ceux-ci, on utilisait surtout alors le benzoate d'œstradiol. Mais on s'aperçut rapidement que celui-ci n'avait qu'une action défavorable, très souvent, sur les troubles attribués à la carence ovarienne. C'est alors que Gilbert DREYFUS isola et étudia le syndrome d'hyperfolliculinie, beaucoup plus fréquent que la carence ovarienne, et caractérisée par des manifestations cliniques très nettes, telles que le syndrome pré-menstruel. Mais on découvrit aussi la part de l'insuffisance lutéale dans ces mêmes manifestations.

C'est au cours de ces recherches que l'on reconnut l'interdépendance active des hormones mâles et femelles, et l'intérêt, en thérapeutique, d'associer progestérone et testostérone.

Mais l'enthousiasme provoqué par l'hormonothérapie a parfois poussé à certains abus. Nous nous proposons, dans ce travail, après avoir rappelé les études expérimentales sur ce problème, de résumer les indications de la testostérone en gynécologie, et son efficacité, qui est certaine à condition de l'utiliser avec prudence.

Nous étudierons aussi les indications de la testostérone en cancérologie et son utilisation dans les accidents de la ménopause, dont les manifestations s'apparentent avec celles de l'évolution vers la sénescence.

CHAPITRE I

PHYSIOLOGIE DES HORMONES SEXUELLES MALES

C'est en observant les suites de la castration qu'on a établi d'abord les grandes lignes de la physiologie des glandes sexuelles mâles.

Les effets de la castration sont connus depuis l'Antiquité, la transformation du taureau en bœuf se pratique depuis des siècles.

Mais c'est vers 1850 que l'expérimentation se précisa, lorsque BERTHOLD provoqua le développement de la crête chez les chapons au moyen de greffes testiculaires. Puis, en 1889, BROWN-SÉQUARD régénéra des oiseaux castrés par l'injection d'extraits testiculaires et, en 1900, BOIN différencia la fonction endocrinienne de la glande interstitielle.

PÉZARD, vers 1912, énonça la loi du « tout ou rien », qui traduit un nombre d'activité des greffes testiculaires et établit la notion de seuil.

Entre 1926 et 1936 furent isolées les gonadotrophines et la testostérone. Et vers 1929, B. ZONDECK implantait des fragments d'hypophyses à des souris impubères, provoquant ainsi une puberté précoce aussi bien chez les femelles que chez les mâles.

Alors se succédèrent rapidement les isollements d'hormones ou de groupes d'hormones : gonadotrophines urinaires (ASCHEIM), androstérone, testostérone (LAQUEUR, 1935). C'est ce dernier qui constitue le corps le plus actif des hormones androgènes.

En 1936, on réalisa la synthèse de la testostérone, et MISCHER démontra qu'on peut augmenter son activité en l'estérfiant.

Enfin, en 1936, MORICARD introduisit les esters de testostérone en thérapeutique et, en 1937, il démontra que la dose de 100 mg de propionate de testostérone par mois provoque la morphogénèse du pénis chez les enfants atteints du syndrome hypophyso-génital.

La méthode fut perfectionnée par la mise au point des implants cristallins (PARKES).

Mais ce n'est que tout récemment que Gilbert DREYFUS a pu apporter quelques preuves de la possibilité d'exciter la sécrétion des hormones mâles, chez l'homme, par les gonadotrophines.

* *

C'est chez les oiseaux que les différences morphologiques entre le mâle et la femelle sont le plus marquées. C'est donc tout naturellement sur eux que fut d'abord attirée l'attention des chercheurs. *Le coq et la poule étaient des sujets d'expérimentation tout indiqués.*

On remarqua la croissance des canaux de Wolf chez le mâle et des canaux de Muller chez la femelle. On précisa que le tubercule génital est à l'origine du développement du pénis chez le mâle et du clitoris chez la femelle. Cette différenciation se fait très précocement. Au contraire, ce n'est qu'à *l'âge de la puberté que les ébauches mammaires*, communes aux deux sexes, prennent chez la femelle un développement considérable alors qu'elles restent atrophiques chez le mâle. Déjà, on avait les notions des différences d'action des hormones mâles et femelles à des âges ou dans des circonstances données, mais aussi d'une certaine indépendance entre elles.

* *

Les effets de la correction de la castration par la pratique des greffes *ont d'emblée été positifs* et intenses chez les oiseaux. Ils portaient, chez le coq, sur la longueur de la crête

et sa coloration, sur le chant, sur l'instinct combatif et l'instinct sexuel, sur la suppression de la surcharge graisseuse qui suit la castration.

Chez la poule, les effets de la castration sont du même ordre, mais beaucoup moins intenses. On peut cependant définir le castrat comme un individu neutre.

Chez les mammifères adultes, les résultats de la castration sont moins marqués. Ils portent surtout sur le tractus génital : vésicule séminale, prostate, pénis, glandes annexes. L'atrophie est plus marquée encore si, à la castration, on ajoute la surrénalectomie.

Chez les mammifères jeunes, avant l'âge de la puberté, la castration empêche le développement du tractus génital et empêche aussi l'apparition des caractères sexuels secondaires.

* *

L'action de la greffe est soumise à la loi du « tout ou rien ». Il faut que le poids de la greffe soit suffisant pour provoquer chez le sujet greffé un effet total de morphogénèse. Une greffe plus importante en volume ne produit pas d'effets plus importants.

En réalité, cette loi, en pratique, n'est pas absolue. Il existe une proportionnalité de la fonction endocrinienne du testicule.

Il existe, d'autre part, une morphogénèse qualitative et quasi spécifique dans les effets dus aux extraits testiculaires. C'est ainsi que seul l'extrait de testicule provoque chez le chapon la croissance de la crête. Les autres hormones n'agissent pas. C'est par ce moyen que l'on a pu mesurer quantitativement l'activité d'un extrait que l'on a pu isoler certaines hormones. Tel est le cas de la testostérone (96).

On a pu de la sorte démontrer que chez le chapon l'accroissement en longueur et en surface de la crête est en effet quantitatif d'une action hormonale. Cet effet a permis de déterminer certains caractères de solubilité des androgènes, en par-

ticulier dans le chloroforme et certaines de leurs propriétés chimiques tels que leur impossibilité de volatilité et de saponification.

On a pu aussi étalonner les hormones : une « unité chapon » est celle qui produit un accroissement de 15. % de la surface de la crête chez au moins 50. % des chapons injectés pendant quatre jours à raison de deux injections par jour, d'un extrait ou d'une substance dont on a mesuré l'activité androgène. L'accroissement de la crête est mesuré le cinquième jour par photographies.

Ainsi calculé, l'unité chapon correspond à l'action de 150 à 200 γ d'androstérone.

Puis, étant parvenu à mettre au point des substances chimiques stables et pures dans leur constante physique, on a pu substituer à cette unité physiologique une unité internationale, représentée arbitrairement par un poids admis de ces substances.

L'unité internationale des hormones mâles est représentée par 100 γ d'androstérone.

Aujourd'hui, c'est la testostérone qui sert de préférence, dans les mêmes conditions.

Par rapport à un récepteur spécifique de l'action hormone, on peut, dans certaines conditions de durée d'action, exprimer des relations quantitatives qui unissent les variations du poids d'hormone introduite dans l'organisme et un effet de morphogénèse mesurable qui sert de référence à cette action hormonale.

Si on étudie la croissance en longueur de la crête, provoquée par le propionate de testostérone administré à un chapon pendant trente jours, on peut établir une loi logarithmique de croissance provoquée par cette hormone. On est donc parvenu sur ce point à une grande précision, qui n'a pas seulement un intérêt pour les chercheurs, mais aussi pour la pratique générale, pour tous les problèmes concernant les croissances provoquées.

Des travaux analogues ont été effectués sur les rongeurs. On prend alors comme critère de l'action des hormones soit

l'accroissement du pénis, soit l'accroissement pondéral de la prostate et des vésicules séminales. C'est ainsi qu'on a pu démontrer l'importance de l'estérification de la testostérone sur les effets de morphogénèse provoqués par cette hormone.

Si, chez des rats castrés, on injecte 2 mg de testostérone en deux injections de 1 mg chacune, à cinq jours d'intervalle, le poids des vésicules séminales passe de 25 mg à 50 mg. Si on continue l'expérience, le poids des vésicules séminales atteint jusqu'à 300 mg.

L'estérification de la testostérone a donc un intérêt pratique incontestable, elle augmente le temps d'action de l'hormone et réalise ainsi un accroissement considérable de la morphogénèse provoquée par l'injection d'une seule dose d'hormone.

Il en est de même si l'on utilise les implants en cristaux.

Des phénomènes moins nets, mais importants, s'observent sur le développement des poils. Les femmes le savent bien, qui, au cours d'un traitement par les hormones mâles dans de nombreux syndromes gynécologiques où celles-ci sont aujourd'hui utilisées avec profit, ont le désagrément de voir apparaître des moustaches et autres signes de masculinisation.

* *

Mais ce n'est pas seulement sur le tractus génital que les androgènes sont capables de produire une action morphogénétique. Ils peuvent aussi produire une rétention d'azote dans tout l'organisme du mâle ou de la femelle.

C'est ainsi qu'ils provoquent un développement du rein et de sa charge en phosphates et en arginase. Ils agissent aussi sur les cartilages épiphysaires et sur la trame protéique de l'os. Enfin, sur la pigmentation de la peau.

CHAPITRE II

INTERDÉPENDANCE ENTRE LES HORMONES MALES ET FEMELLES

I. — PRINCIPES GENERAUX

Il faut, pour que les expériences que nous allons résumer aient un sens, que les hormones utilisées soient pures, que les doses utilisées ne soient pas trop élevées, en raison de l'incertitude de la transformation d'hormones mâles en hormones œstrogènes.

Bien que discutées, on observe :

a) CHEZ LES FEMELLES ADULTES

— La formation de la dentelle utérine chez la lapine.

— La kératinisation vaginale chez la rate castrée; cependant cette kératinisation est contestée, elle est beaucoup moins nette que celle que provoque l'œstradiol.

— La menstruation chez *Macacus rhesus* peut être retardée ou même suspendue par l'action de doses assez fortes de testostérone.

b) CHEZ LES NOUVEAU-NÉS (chiennes)

Aussitôt après la naissance, si on injecte de la testostérone, on provoque un développement de l'urètre et du clitoris avec modification des réflexes de miction et du comportement. La chienne prend l'attitude du mâle pour uriner.

c) CHEZ L'EMBRYON MALE

Au cours du développement embryonnaire, la fonction testiculaire intervient dans le développement du tractus génital. Elle inhibe le développement des canaux de Muller.

Les canaux de Wolf se différencient. Le tubercule génital mâle formera le pénis.

II. — INTERDEPENDANCE DES HORMONES SEXUELLES

Depuis la plus haute Antiquité, on avait observé l'influence exercée par le testicule sur le comportement psychique, sur la vie génitale et sur la morphologie génitale de l'homme.

La castration était jadis pratiquée dans un but de domestication de certaines espèces animales : chevaux, béliers, bœufs, chats, soit pour mieux les asservir et les rendre plus sédentaires, soit dans un but lucratif pour les faire engraisser. On avait vite constaté, en effet, qu'en castrant l'animal avant la puberté, l'arrêt de développement provoqué n'avait qu'une durée assez courte, et qu'il était suivi d'une reprise de la croissance assez intense pour bientôt dépasser celle de l'animal « entier ». On « fabriquait » ainsi des géants gras qui présentaient des troubles des phanères, telles que les cornes, et une altération de l'activité génitale, et qui produisaient plus de viande.

Chez l'homme, la castration était pratiquée dans certaines peuplades telles que les Mèdes, les Perses et les Assyriens, pour en faire des gardiens de gynécée, ou encore dans un but religieux comme ce fut le cas pour les moines bouddhistes et dans la secte religieuse russe des Skoptzys.

La castration revêt, d'autres fois, un caractère légal, comme lorsqu'au XII^e siècle, chez les Italiens, il s'agissait de faire de jeunes choristes à voix grêle, ou actuellement dans certains pays nordiques, en particulier, pour éliminer de la procréation des sujets atteints de signes démentiels transmissibles héréditairement.

Mais ce n'est qu'en 1899 que commença réellement, avec BROWN-SÉQUARD, l'étude scientifique et expérimentale des fonctions du testicule, dont la première constatation fut celle de l'influence, sur la puissance dynamogénique, d'extraits alcooliques et glycerinés de testicules. Ces premières observations, si discutées qu'elles aient été dans la suite, n'en furent pas moins le point de départ des travaux de CHAMPY et PÉZARD, qui, utilisant les oiseaux comme réactifs, montrèrent plus tard le rôle des extraits testiculaires actifs, puis de BUTENANDT et TSCHERNING qui, en 1931, isolèrent de l'urine l'androstérone, et de DAVID, LEQUEUR, DINGEMANSE et FREUD qui, en juin 1935, retirèrent des testicules de taureaux la testostérone dont RUZICKA fit la synthèse, et qui est l'hormone mâle vraiment spécifique.

Les expériences de CHAMPY sur les batraciens furent reprises par PÉZARD sur les oiseaux. Le coq et la poule s'avérèrent des animaux de choix pour cette étude; la castration leur fait perdre leurs caractères sexuels secondaires; la greffe les leur rend, ce qui est logique. Mais, ce qui dépassa les prévisions des chercheurs, c'est que la greffe d'ovaire chez un coq castré le change en poule, et inversement. On a cru d'abord au principe du « tout ou rien », mais ANCEL et BOUIN ont démontré que, au contraire, tous les stades intermédiaires sont possibles, et qu'il y a proportionnalité entre l'importance du greffon et les modifications des caractères sexuels secondaires.

Chez les mammifères, la castration a des effets plus complexes, différents selon l'âge.

Avant la puberté, elle empêche l'apparition des caractères sexuels secondaires, après un temps d'arrêt assez court, augmente la croissance.

Après la puberté, elle n'entraîne pas, comme chez les oiseaux, la disparition totale des caractères sexuels secondaires, elle provoque surtout des altérations de l'activité physique et psychique, mais l'instinct sexuel, s'il est plus ou moins diminué, persiste. Les spermatozoïdes, naturellement, meurent assez rapidement, et tous les organes sexuels frappés d'involution. L'engraissement est la règle.

Des expériences faites sur la chauve-souris, chez laquelle le tissu séminal et le tissu interstitiel sont séparés, démontrent que c'est bien la perte d'activité des cellules interstitielles qui entraîne les troubles consécutifs à la castration.

Chez l'animal castré avant la puberté, l'injection d'extrait ou d'hormone testiculaire amène une reprise de l'évolution pubertaire normale. Chez l'animal, reprise de l'ardeur combattive et de l'activité sexuelle, développement des vésicules séminales, de la prostate, du canal déférent, de l'épididyme, du pénis, diminution de l'embonpoint, la balance protidique redevient positive (l'élimination est inférieure à l'ingestion), d'où accroissement musculaire, cependant que l'azoturie et la créatinurie diminuent. La tolérance aux hydrates de carbone augmente. La croissance enfin, est ramenée à ses proportions normales, l'hormone testiculaire agissant également sur les cartilages de conjugaison à condition d'être employée à doses fortes (alors qu'à dose faible elle favorise la croissance exagérément en accroissant le cartilage sérié).

En résumé, la correction par l'hormone mâle des effets de la castration est *totale*. Il y a même un accroissement du volume des reins, dont on ignore jusqu'ici la cause.

* *

La testostérone, isolée en 1931 par BUTENANDT et dont la synthèse fut réalisée en 1935 par RUZICKA, est une hormone stéroïde dérivée du diméthyl-cyclopentano-phénanthrène, qu'on emploie en clinique humaine sous forme d'acétate ou de propionate de testostérone, injectables, ou, par voie buccale, à des doses quatre fois supérieures, sous forme de méthyltestostérone.

C'est l'hormone issue des cellules interstitielles de Leydig, que les expériences d'ANCEL et BOUIN avaient présentées en constatant l'indépendance de ces cellules avec celles de la lignée séminale. Elles résistent en effet à l'action des rayons X, auxquels les spermatozoïdes sont si sensibles. Elle a aussi, sans doute, pour une part, son origine dans les stéroïdes cortico-surrénaux.

Or l'homme est, de tous les animaux, celui qui excrète proportionnellement le plus de testostérone : dix fois plus que le chimpanzé, le cheval ou le taureau.

La testostérone est le plus anciennement connu et le plus important des androgènes, les autres formes étant de source variable et incontestablement non testiculaire, puisqu'on en rencontre, en faibles proportions mais avec fréquence, chez la femme. Ses sources sont la cortico-surrénale, l'ovaire, le placenta, les apports alimentaires.

Son dosage s'effectue par le test de la crête du chapon Leghorn blanc. Cette crête se développe proportionnellement à la quantité d'hormone contenue dans une solution avec laquelle on la badigeonne. L'unité-chapon, internationale, correspond à 100 μg d'androstérone cristallisée.

Ces dosages permettent en outre d'explorer l'activité surrénale chez la femme, l'activité surrénalo-testiculaire chez l'homme, et l'activité hypophysaire dans les deux sexes. Ces faits expliquent la variété des applications thérapeutiques dont nous développerons plus loin quelques cas.

Les androgènes qu'on trouve dans les urines à l'état normal proviennent pour les deux tiers de la cortico-surrénale, et pour un tiers seulement du testicule.

Les rapports du testicule et de l'hypophyse, démontrés depuis les expériences de CUSHING, en 1908, prouvent que, chez l'animal impubère, il n'y a pas de développement des gonades après hypophysectomie et que, chez l'animal pubère, les gonades reviennent à un état infantile après hypophysectomie.

Les implantations de lobe antérieur d'hypophyse ou l'injection d'extraits actifs à l'animal hypophysectomisé sont suivies d'une augmentation de volume des testicules atrophiés, elles lui rendent un comportement mâle normal et l'aptitude à la reproduction.

L'action de l'hypophyse sur le testicule s'exerce par voie humorale et non par voie nerveuse, par l'intermédiaire des hormones gonadotropes hypophysaires.

Il existe deux hormones gonadotropes qui se trouvent à la fois chez le mâle et chez la femelle, ce sont :

- la gonadostimuline A ou folliculino-stimuline qui, chez le mâle, prévient la régression de l'épithélium séminifère quand on a enlevé l'hypophyse, mais non la régression des cellules de Léydig;
- la gonadostimuline B, ou lutéo-stimuline qui, chez le mâle, maintient l'activité des cellules interstitielles quand on a enlevé l'hypophyse, mais n'a pas d'action sur l'épithélium séminifère.

Les deux activités sont maintenues lorsque, chez l'animal hypophysectomisé, on utilise un mélange de ces deux gonadostimulines en proportion convenable.

Ces notions expliquent dans une certaine mesure certaines interdépendances d'un sexe à l'autre et les applications thérapeutiques qu'elles ont inspirées, en particulier dans le cancer du sein et dans le cancer de la prostate, et que nous allons maintenant aborder.

CHAPITRE III

DONNÉES EXPÉRIMENTALES ET APPLICATIONS CLINIQUES

I. — DONNEES EXPERIMENTALES

On peut, avec MORICARD (96), résumer comme suit le mécanisme d'action des hormones mâles.

Les hormones mâles dérivent du cholestérol. Elles comprennent :

- la testostérone, élaborée par le testicule;
- l'androstérone, produit d'excrétion urinaire;
- la trans-déhydroandrostérone, produit au cours de la synthèse de la testostérone;
- la Δ -4-androsténédione, qui semble jouer un rôle important dans le métabolisme de la testostérone;
- la progestérone, qui est un dicétone;
- l'œstradiol, qui diffère de la testostérone en ce qu'il possède une fonction phénol sur le C3.

Cette énumération explique pourquoi l'organisme peut passer de la progestérone à la testostérone, et de celle-ci aux substances œstrogènes.

Le problème de la synthèse des hormones sexuelles mâles dans l'organisme est en cours d'étude. On pense que la progestérone est un des précurseurs de la testostérone. L'étude compliquée du catabolisme des hormones mâles fait partie du métabolisme des hormones stéroïdes, dont une partie est éliminée par la bile.

La testostérone ne passe pratiquement pas dans les urines. Il est probable qu'une partie de la testostérone est éliminée sous forme d'hormones œstrogènes, mais cette opinion est discutée.

En somme, le mécanisme de l'action des hormones sexuelles mâles, comme celui de toutes les hormones, est incertain. Il y a une réceptivité topographique particulière, variable selon les facteurs nerveux locaux, l'âge et sans doute des facteurs héréditaires (MORICARD).

Le problème se complique encore du fait qu'interviennent, dans la sécrétion des hormones mâles, des mécanismes hypophysaires.

C'est ainsi que chez le mâle, l'implantation de fragments d'hypophyse provoque un développement testiculaire suivi de la croissance des vésicules séminales et du pénis, et une accélération de la spermatogénèse. Ces expériences ont été faites sur la souris mâle.

L'implantation d'hypophyse de femelle est active chez le mâle et *vice versa*. Il y a donc une sécrétion gonadotrophique qui agit aussi bien sur un sexe que sur l'autre.

L'hypophysectomie du rat entraîne non seulement une atrophie des testicules et de l'ovaire, mais aussi de toutes les glandes endocrines. On rétablit partiellement cette atrophie par l'implantation quotidienne d'hypophyse de rate ou par des injections d'extrait aqueux d'anté-hypophyse.

Deux groupes d'extraits ont été très étudiés au point de vue de leur purification et de leur activité sur les gonades. Ce sont la gonadotrophine chorionique et la gonadotrophine sérique.

Depuis l'accroissement en nombre et en volume des cellules interstitielles sous l'influence des substances gonadotrophiques, jusqu'à la destruction de la lignée séminale par les rayons X sans atrophie du tractus génital, tous les résultats expérimentaux concordent pour indiquer que ce sont les cellules interstitielles du testicule qui sécrètent les androgènes. Une sécrétion accessoire relève très probablement de la cortico-surrénale.

Tout se passe également comme s'il existait une action des androgènes sur l'hypophyse et le testicule.

II. — APPLICATION A LA CLINIQUE HUMAINE

On peut expliquer par les résultats qui précèdent des faits cliniques tels que ceux-ci :

— La morphogénèse normale traduit l'intervention de facteurs multiples et d'une réceptivité locale, qui aboutissent à un développement complet de l'organisme.

— Les caractères sexuels secondaires apparaissent chez le garçon, au moment de la puberté, avec une intensité qui répond à une augmentation des sécrétions androgènes par la sécrétion accrue des gonadotrophines.

La castration post-pubertaire, chez l'homme, entraîne des modifications moins importantes que la castration pré-pubertaire.

L'exploration de la fonction androgène est plus difficile chez l'homme que chez l'animal en expérience. On peut cependant considérer comme signes cliniques valables de l'action androgène :

- les mesurations;
- la croissance;
- le développement pileux et sa répartition;
- la présence de spermatozoïdes;
- l'élimination des 17-cétostéroïdes que l'on peut doser dans l'urine, et qui atteint vers l'âge de seize ans le taux de 20 mg environ, alors qu'il est de 9 mg chez la femme.

Ils expliquent aussi la physio-pathologie du syndrome adipo-génital, des tumeurs masculinisantes, des manifestations qui accompagnent les lésions diencéphaliques avec sécrétion gonadotrophique et puberté précoce.

* * *

Pratiquement, chez l'homme adulte castré avant la puberté, l'injection mensuelle de 300 mg de propionate de testostérone provoque un développement du pénis, l'apparition des érections, des modifications de la voix et du comportement et un développement pileux incomplet mais net.

Des modifications analogues s'observent, à des doses de l'ordre de 100 mg par mois, chez l'enfant atteint de syndrome adiposo-génital de la période pubertaire, et chez l'homme adulte.

Il est logique que ces observations aient incité à appliquer l'hormonothérapie chez la femme : traitement de certaines hémorragies fonctionnelles utérines, par exemple, ou sécrétion lactée exagérée.

Mais l'usage de la testostérone chez la femme doit être très prudent, à cause des phénomènes de masculinisation irréversible qu'il peut provoquer.

CHAPITRE IV

LA TESTOSTÉRONE AU COURS DU CYCLE MENSTRUEL ET DE LA MÉNOPAUSE

L'action de la testostérone sur le cycle menstruel, à tous les âges de la vie sexuelle, est assez connue et décrite dans tous les manuels de gynécologie, pour que nous ne croyons pas devoir revenir ici sur des notions aujourd'hui partout admises.

Mais ce qui nous semble plus important est d'essayer de préciser les indications de son emploi et les dangers de son utilisation abusive.

I. — RISQUE DE VIRILISATION

Au-dessus d'une certaine « dose-sénile », la testostérone devient virilisante.

Il en résulte :

1° Poussée des poils, suivant une topographie masculine : au visage (lèvre supérieure, menton et joues) ; sur les membres et sur la poitrine (triangle ombilico-pubien).

2° Chute des cheveux réalisant l'alopecie du vertex et les golfes frontaux.

3° Production d'une floraison d'acné du visage et du dos, séborrhée.

4° Baisse de la hauteur de la voix, gravité du timbre.

5° Développement exagéré du clitoris, si net et si durable qu'il permet de diagnostiquer rétrospectivement un traitement

androgénique déjà assez lointain par la seule constatation d'un clitoris exagérément développé. Etant bien entendu que cette exagération peut parfois provenir d'une autre cause (familiale, raciale, par exemple).

Cette hyperclitoridie et les modifications de la libido qui parfois l'accompagnent doivent particulièrement retenir l'attention du gynécologue, car, si l'on persiste dans l'erreur de l'usage abusif des hormones mâles, ces modifications deviennent de plus en plus impérieuses et agressives et l'on a signalé des cas dont la conséquence s'est traduite par des conflits ou des drames (VAQUÉ et FAVIER).

De tous ces phénomènes de virilisation, la plupart ont tendance à s'amender avec la suppression ou la modération du traitement hormonal, telle que l'acné, la séborrhée et la chute des cheveux.

Mais d'autres, telles que la voix masculine, l'hypertrichose et l'hyperclitoridie peuvent persister pendant très longtemps, et parfois pendant toute la vie sexuelle.

* *

VAQUÉ et FAVIER, après avoir observé un nombre assez important de ces cas, résument comme suit leurs conclusions :

Il importe de préciser les contre-indications de l'androgénothérapie en fonction de ce risque grave de virilisation parfois irréversible :

1° Il existe des femmes auxquelles il ne faut jamais prescrire de testostérone.

2° Il existe des doses de testostérone qu'il ne faut pas dépasser et dont le seuil est différent pour chaque sujet.

1) LES FEMMES AUXQUELLES IL NE FAUT JAMAIS PRESCRIRE DE TESTOSTÉRONE sont :

a) Les femmes porteuses d'une hypertrichose ou d'acné évidentes.

Ces manifestations peuvent relever :

- d'un hirsutisme idiopathique sans cause hormonale apparente;
- ou d'un syndrome d'hyperandrogénie dans lequel les androgènes surréniaux ou ovariens sont : soit anormalement élevés, soit anormalement nocifs. Tel est le cas du syndrome de Stein-Leventhal, qui associe de gros ovaires à coque épaisse, polykystiques, des troubles des règles allant de l'oligoménorrhée à l'aménorrhée complète, et le plus souvent une hypertrichose, qui s'observe aussi dans la banale ovarite scléro-kystique.

b) Les femmes chez lesquelles on peut déceler ou soupçonner un trouble de la réceptivité, une sensibilité anormalement forte du système pilo-sébacé à l'hormone mâle, avant que celle-ci ait abouti à l'hypertrichose vraie, le taux des 17-cétostéroïdes étant resté normal. Cet état peut se réaliser sans aucune autre manifestation clinique, dès l'administration des premières doses d'hormones mâles, dont les suites doivent donc être systématiquement surveillées dans tous les cas où l'on utilise la testostérone.

La poussée d'acné, dans les jours qui précèdent les règles, est également un signe d'hyper-réceptivité cutanée aux androgènes. Elle traduit l'élévation physiologique du taux des androgènes.

2) Il y a, d'une façon générale, des DOSES D'ANDROGÈNES QU'IL NE FAUT JAMAIS DÉPASSER :

a) Avant la testostérone-retard, des doses de 50 mg par cycle, à condition de ne pas être trop prolongées, étaient sans inconvénient pour la majorité des femmes.

b) Avec la testostérone-retard, qui réalise une imprégnation continue, il suffit de répéter pendant trois mois des doses de 50 mg par cycle pour provoquer une action virilisante nette chez des femmes jusqu'alors imberbes. A part le cas du cancer du sein, on admet qu'il ne faut pas prolonger le traitement plus de trois mois.

II. — RISQUE DE TERATOGENESE

Plus rare mais plus grave est le risque de tératogénèse. WILKINS et DURLACH ont signalé des cas où des mères ayant reçu des androgènes pendant leur grossesse, ont donné naissance à des filles dont les organes génitaux étaient partiellement virilisés.

On n'est jamais certain qu'une grossesse ne surviendra pas au cours d'un cycle où la testostérone aura été utilisée, d'autant plus que l'action nocive de l'hormone s'exerce dans les premières semaines du développement de l'embryon.

III. — RISQUE D'HEMORRAGIE

Le risque d'hémorragie qui peut être dû au fait, démontré par NETTER, que, dans certaines circonstances, l'androgène peut se transformer en œstrogène.

Mais les cas observés dans ces conditions sont rares.

IV. — LES INDICATIONS ABUSIVES DE LA TESTOSTERONE

Il est un certain nombre de cas, en clinique gynécologique courante, où la testostérone est utilisée « à tour de bras », alors que son efficacité n'est pas démontrée, et l'on risque ainsi de viriliser une femme sans lui apporter une amélioration notable.

Tels sont :

a) Les hémorragies fonctionnelles, pour lesquelles il semble plus rationnel d'utiliser les anti-infectieux s'il y a endométrite ; la progestérone en cas d'hyperplasie glandulaire.

b) Le fibromyome, pour lequel la testostérone ne serait concevable pour freiner le développement d'une tumeur bénigne,

qu'à des doses très fortes et prolongées pendant de longs mois. La virilisation est alors certaine et l'amélioration de la malade douteuse.

c) Les mastoses et la maladie de Reclus, pour les mêmes raisons.

V. — LES INDICATIONS RAISONNABLES

A condition de ne pas dépasser 50 mg et de tenir compte des contre-indications ci-dessus résumées, la testostérone a un effet certain sur le cycle menstruel. Mais les doses de 25 à 50 mg par cycle obtiennent des résultats aussi bons que si l'on emploie des doses supérieures.

L'effet retard de produits tels que le cyclo-hexopropionate, à la dose de 25 mg, a un effet retard qui se maintient pendant quinze à vingt jours. Il semble logique de l'utiliser vers le cinquième ou le huitième jour, à condition qu'un facteur infectieux ne perturbe pas la réceptivité utéro-ovarienne.

Sous ces conditions, les indications les plus valables de la testostérone semblent être :

a) LE SYNDROME PRÉ-MENSTRUEL classique chez les femmes ne présentant pas de manifestations d'hyper-androgénie. Ces troubles s'aggravant dans la seconde moitié du cycle, pour s'améliorer dès que les règles surviennent, il est indiqué d'administrer la testostérone quelques jours avant le début de cette deuxième moitié du cycle; il est raisonnable de poursuivre, sous surveillance, pendant trois ou quatre mois.

b) LE SYNDROME INTER-MENSTRUEL DE L'OVULATION DOULOUREUSE justifie la testostérone, parce que dans ce cas la progestérone est peu efficace. On peut d'ailleurs employer l'une et l'autre.

c) LA MÉNOPAUSE SPONTANÉE, chirurgicale ou radiothérapique : incontestablement la testostérone calme les bouffées de chaleur et les désordres neuro-végétatifs, et elle freine l'os-

téoporose. C'est d'ailleurs pour les mêmes raisons qu'on l'utilise en gériatologie. Chez les femmes castrées, on est obligé d'employer des doses de 50 mg par cycle, parfois davantage. Mais on doit s'y contraindre malgré les éventuelles manifestations de virilisme, faute de pouvoir disposer d'un autre traitement efficace, les œstrogènes étant souvent décevantes en pareil cas.

* *

Enfin, si dans les tumeurs malignes, qui font l'objet du chapitre suivant, on n'hésite pas à utiliser des doses relativement élevées de testostérone, c'est parce que les inconvénients du virilisme et leurs désagréments ne supportent pas la comparaison avec la gravité du pronostic de l'affection traitée.

CHAPITRE V

L'HORMONOTHÉRAPIE DANS LE CANCER DU SEIN

I. — NOTIONS EXPERIMENTALES ET CLINIQUES

Tous ces effets, stimulants ou inhibiteurs, ont pu être obtenus et observés dans trois situations :

- dans l'hyperfonctionnement hormonal, spontané ou expérimental;
- dans l'hypofonctionnement spontané ou expérimental;
- dans l'inhibition de la production d'anticorps.

1) HYPERFONCTIONNEMENT

L'hyperfonctionnement, dans ces diverses conditions, peut être dû à l'hyperproduction de plusieurs hormones qui se stimulent réciproquement.

Mais ses effets peuvent être secondaires à des lésions irritatives nerveuses, ou à la carence pathologique en une hormone frénatrice, ou encore à l'absence du catabolisme d'une hormone blastocinétique, comme c'est le cas dans certaines hépatites.

Cet hyperfonctionnement peut être obtenu expérimentalement par des *procédés directs*, tels que l'administration d'hormones purifiées, d'extraits glandulaires ou de greffes de tissu

glandulaire, ou par des *procédés indirects*, tels que des irritations nerveuses ou l'emploi de substances chimiques ou de procédés physiques agissant sur une glande endocrine.

2) HYPOFONCTIONNEMENT

L'hypofonctionnement peut être également, expérimentalement, provoqué par des procédés directs ou indirects :

— *Procédés directs* : endocrinectomies totales ou partielles, emploi des anti-hormones ou d'isotopes se fixant sur la glande étudiée.

— *Procédés indirects* : emploi d'hormones inhibitrices; interventions sur les centres nerveux qui régissent telle ou telle glande; ou extirpation de cette glande, ou enfin carence minérale ou alimentaire, comme c'est le cas de l'iode dans la production de tumeurs thyroïdiennes par hypothyroïdie.

3) INHIBITION

Quant à l'inhibition de la production d'anticorps, elle fait actuellement l'objet d'études portant sur la cortisone, qui permet d'obtenir la croissance d'hormogreffes.

* *

C'est au cours de ces recherches que s'est élevée la discussion, non encore close, sur le point d'établir le rôle respectif, en carcinologie, du système nerveux et des hormones, dans le cadre du système neuro-endocrinien et neuro-ergonal.

Il est logique que les cancérologues soviétiques aient donné le rôle prépondérant aux mécanismes corticaux sur lesquels se concentre l'Ecole pavlovienne, mais leurs expériences sur ce point ne sont pas convaincantes.

Les Américains insistent plus spécialement sur le facteur psychique, sans en faire non plus la démonstration.

Les auteurs français, avec ROUSSY et MOSINGER, sont plus éclectiques. Ils estiment que les processus nerveux irritatifs peuvent entraîner des phénomènes réactionnels prolifératifs, hyperplasiques et adénomateux, qui peuvent favoriser la carcinogénèse; mais que ces processus relèvent aussi, pour une part égale, aux neuro-hormones de transmission et à des facteurs exogènes encore mal précisés.

Ils font observer que la dénervation n'empêche pas les réactions prolifératives initiales dues aux substances cancérogènes, que, d'une façon générale, si le rôle du système nerveux est incontestable, il a surtout pour effet de commander le fonctionnement des glandes endocrines et de constituer avec elles le système neuro-endocrinien.

Qu'il ne faut donc pas concentrer les recherches sur le seul système nerveux, mais sur le système neuro-endocrinien dans son ensemble.

Il faut, en réalité, considérer le rôle des hormones dans l'un des éléments de l'ensemble de substances biologiquement actives (ergones ou biocatalyseurs, gènes, hormones, vitamines, enzymes, métabolismes) qui présentent entre elles et avec le système nerveux des corrélations intimes et inséparables.

Ce système est une sorte d'appareil d'intégration, dans l'organisme, de toutes les stimulations endogènes et exogènes.

Si bien que, pour l'Ecole française, le problème du cancer est essentiellement un problème cellulaire. Chaque cellule doit être considérée comme un assemblage de substances actives, les ergones cellulaires, qui sont localisées sur les microorganites cytoplasmiques et nucléaires (chromosomes par exemple), l'ensemble des ergones d'une cellule constituant un « système ergonal cellulaire ». Ce système est évidemment variable d'un type cellulaire à l'autre, dans un même organe.

Il existe en outre, dans une même cellule, des corrélations intimes entre les divers ergones, en raison desquelles il existe dans la cellule des phénomènes d'intégration, suivant lesquels toute altération d'un ergone cellulaire modifie tout le système ergonal. Dans ces conditions, la cancérisation d'une cellule peut

être considérée comme le résultat de l'altération d'une ergone, ou de plusieurs ergones intégrées dans l'ensemble d'un système ergonal cellulaire.

Cette altération peut porter sur un ou plusieurs gènes. Elle peut être immédiate et directe, ou au contraire se faire par l'intermédiaire d'une altération diastasique préalable. Dans les deux cas, elle s'intègre à la cancérisation, qu'il s'agisse d'une agression physique ou chimique, ou virusale.

Quant au mode d'action des hormones sur la cellule et dans la carcinogénèse, ou la cocarcinogénèse, il est encore mal connu.

On suppose qu'elles pénètrent dans les cellules et s'y fixent dans les éléments spécifiquement sensibles, comme le font certains toxiques cancérigènes, et qu'elles exercent ensuite une action effectrice sur les enzymes et sur les acides nucléiques.

Il en résulte, par un processus que l'on n'a pu encore bien préciser, une multiplication cellulaire anormale, c'est-à-dire une tumeur bénigne ou maligne. Le cas des œstrogènes semble confirmer cette opinion.

D'une façon générale, chez les animaux d'expérience, à ce processus s'ajoute un *syndrome général et neuro-endocrinien*, habituel chez les cancéreux, dont le rôle dans la genèse des cancers est à l'étude.

Chaque principe cancérigène, qu'il s'agisse d'hormones ou d'autres facteurs, a ses réactions propres selon l'animal considéré.

Les agents cancérigènes chimiques et physiques ont, sous certaines conditions encore mal connues, une action anti-cancérigène. C'est une loi générale en carcinologie.

C'est ainsi que les substances œstrogènes qui interviennent dans la production du cancer du sein peuvent aussi, dans certains cas, l'inhiber.

CARCINO-RESISTANCE

La carcino-résistance, c'est-à-dire l'absence de réactivité que présentent certaines espèces et certains individus, tant vis-à-vis des substances cancérigènes que des greffes de

tumeurs, est démontrée par les faits. Elle peut s'expliquer par une constitution particulière des systèmes ergonaux cellulaires, ou par un état réactionnel particulier du système neuro-endocrinien.

CROISSANCE DES CELLULES CANCEREUSES

La croissance des cellules cancéreuses n'est pas illimitée, comme on l'a cru longtemps, ni autonome. Elles continuent à obéir aux facteurs qui stimulent, ou qui inhibent, les cellules normales dont elles proviennent.

D'où l'explication des actions inhibitrices obtenues par les hormones dans le traitement de certains cancers, ou par les endocrinectomies, dont le but est de supprimer les hormones blastostimulatrices.

Exemple : les hormones œstrogènes ont une action inhibitrice non seulement sur le cancer de la prostate, mais sur le cancer du sein que, logiquement, elles devraient stimuler.

Avec la même hormone on a pu obtenir, par administration prolongée, une grande variété de tumeurs bénignes et malignes.

Il résulte des expériences de ROUSSY et MOSINGER que :

- les traitements les plus actifs sont les traitements continus et à absorption lente;
- les quantités de substances œstrogènes utilisées en clinique humaine sont d'une façon générale beaucoup plus élevées que celles qui ont suffi pour obtenir des résultats expérimentaux positifs;
- la susceptibilité aux hormones est très variable selon l'espèce et selon l'individu;
- les expériences ci-dessus résumées sont valables pour les œstrogènes, la testostérone, la progestérone, la dés-oxycorticostérone, la cortisone, la somatotrophine et l'A.C.T.H.

Dans leur ensemble, les hormones exercent une action blastogène multiple. Les cas sont si variables que les classifications

jusqu'ici établies ne peuvent être considérées comme définitives, l'endocrinologie progressant depuis quelques années à pas de géant.

L'implantation a généralement les mêmes effets que l'administration d'hormones. C'est pourquoi l'on conseille pour celles-ci la méthode de l'administration lente et prolongée. Ceci est particulièrement net pour le cas des œstrogènes.

Le facteur racial et héréditaire joue un rôle très important. Ceci a été noté plus particulièrement pour le cancer du sein.

On peut enfin obtenir des proliférations mammaires par des procédés endocriniens indirects, par exemple en provoquant la production de tumeurs ovariennes, surrénales ou hypophysaires.

L'alimentation est à considérer. Une sous-alimentation exagérée n'entraîne que de faibles modifications du comportement sexuel ni de la fertilité, ce qui veut dire qu'elle n'entraîne pas d'altérations endocriniennes profondes. Mais elle diminue, chez les animaux d'expérience (rats), la fréquence du cancer mammaire. Il semble qu'elle agisse comme une pseudo-hypophysectomie, entraînant par conséquent une insuffisance fonctionnelle de l'hypophyse.

L'action des hormones est plus vive chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés.

La grossesse accélère le cancer mammaire chez la souris (FOULDS).

La croissance des implants de greffe de cancer mammaire chez la souris femelle est stimulée par les substances œstrogènes.

L'ovariectomie — sauf par exception chez certaines espèces animales ou certaines races — empêche les cancers mammaires, si elle est pratiquée dès la naissance. Mais si l'ovaire a fonctionné pendant plusieurs mois, l'ovariectomie n'a plus qu'une action inhibitrice très restreinte.

* *

M. ALBEAUX-FERNET, confirmant dans ses observations en clinique humaine les notions expérimentales que nous venons de

résumer, insiste sur les points suivants qui doivent nous inciter, en pratique courante, à la prudence :

- l'impossibilité de toute expérimentation en cette matière chez l'homme;
- caractère souvent hasardeux de l'extrapolation des résultats obtenus chez l'animal à ceux que l'on peut provoquer chez l'homme;
- interférence gênante du métabolisme intermédiaire, comme c'est le cas du foie dans la transformation des stéroïdes hormonaux;
- activité bi-sexuelle des hormones génitales;
- connaissance insuffisante des facteurs génétiques et des prédispositions familiales au cancer.

II. — APPLICATIONS A LA THERAPEUTIQUE DU CANCER DU SEIN

Il est généralement admis que les femmes jeunes atteintes de cancer du sein sont justiciables des androgènes, et que les œstrogènes sont réservées aux femmes âgées.

On estime également que toute métastase est la conséquence d'un transport à distance, par voie lymphatique ou sanguine, de cellules néoplasiques.

Ces conceptions ne sont sans doute pas rigoureusement exactes et si elles ont besoin d'être complétées, elles n'en sont pas moins valables.

Mais, à côté des migrations cellulaires que personne ne songe à contester, il y a lieu de considérer des phénomènes de résonance cellulaire à distance, sous l'influence de facteurs multiples, génétiques et autres, observés et publiés par LACAS-SAGNE, à une induction par différents stéroïdes agissant sur l'hypophyse, qui constituerait un relais indispensable.

Sans hypophyse, il n'est pas de cancer expérimental, et toutes les stimulines, F.S.H. surtout, peuvent être mises en cause.

MOON, injectant pendant un an à des rates de l'hormone somatotrope, n'a jamais pu provoquer de cancer chez les animaux hypophysectomisés. Il en est de même lorsqu'on expé-

rimente avec le méthyl-phénantrène qui, sur certains lots judicieusement choisis, provoque presque à coup sûr le cancer chez l'animal.

La prolactine est peut-être cet agent indispensable, car tout stéroïde peut provoquer une gynécomastie et potentialiser l'action des androgènes, de la cortisone, de la progestérone, etc. Par contre, la thyroxine exerce une action antagoniste sur la prolactine.

Celle-ci, d'ailleurs, abondante au début de la vie, subit après la naissance une chute profonde pour augmenter très vite, à partir de la deuxième ou troisième année, et atteindre son maximum après soixante ans, après un fléchissement passager vers cinquante-cinq ans.

Le cancer du sein, comme le fibrome et l'infarctus du myocarde, a tendance à apparaître de plus en plus tôt. Il y a un phénomène de rajeunissement du cancer du sein comme il y a un rajeunissement du fibrome (PERRAULT).

La grossesse, dont l'influence aggravante sur le cancer du sein est notoire, s'accompagne d'une production considérable d'hormones gonadotropes (5.000 fois plus qu'en temps normal au moment de l'ovulation) et de prolactine. Cette aggravation se poursuit en cas de non lactation. Au contraire, la lactation, en fixant la prolactine sur des récepteurs périphériques et en l'éliminant par le lait, a des effets heureux. Les bonnes laitières n'ont pas de cancer du sein.

Il semble donc qu'il y ait intérêt à doser la prolactine au niveau du sein et des ovaires, mais c'est une recherche difficile.

Ce qu'il faut surtout, c'est lutter contre sa formation et contre l'activité hypophysaire en général, car si l'on injecte de la prolactine chez l'animal cancérisé, on provoque une aggravation.

CASTRATION CHIRURGICALE

La castration chirurgicale a été utilisée depuis longtemps dans le cancer du sein. SCHIMZIGER l'a proposée dès 1889. Cette conception fut reprise par REYNES, de Marseille, et FOVEAU DE

COURMELLES, qui après quelques années d'expérience lui préférèrent la castration par radiothérapie.

Mais c'est depuis 1945 que, chirurgicale ou non, la castration a été pratiquée sur une vaste échelle et avec des résultats souvent très bons, par AMELINE et SICARD, qui signalèrent l'amélioration considérable de métastases osseuses très douloureuses radicalement soulagées. Les résultats sont moins satisfaisants sur la lésion locale elle-même.

TESTOSTERONE

La testostérone, dans le cancer du sein, a pour but de neutraliser des sécrétions œstrogènes, dont le rôle s'avère si important dans la genèse et dans l'évolution de ces tumeurs.

Il y a lieu de rappeler quelques notions physiologiques qui s'appliquent à la carcinogénèse par les œstrogènes et aux modes d'action de l'hormone mâle.

Les faits cliniques qui conduisent à incriminer les sécrétions ovariennes dans la production du cancer du sein sont :

- la fréquence dix fois moins grande de cette tumeur chez la femme ovariectomisée;
- l'évolution rapide du carcinome pendant la grossesse;
- la relative fréquence du cancer mammaire à l'âge de la ménopause;
- la constance dans les antécédents des symptômes de dysharmonie hypophyso-ovarienne;
- les poussées évolutives aiguës de la masse tumorale souvent observées en phase pré-menstruelle.

Sur le plan expérimental, les faits essentiels à retenir sont résumés dans ce fait que, chez certaines lignées de souris, l'incidence tumorale est augmentée par l'administration d'œstrogènes, alors qu'elle est diminuée par l'ovariectomie (LACASSAGNE).

Quant aux *bases biologiques* de l'emploi de l'hormone mâle, elles sont d'abord d'ordre expérimental :

- la testostérone à très fortes doses entraîne l'atrophie utérine et mammaire;

- la testostérone abaisse l'incidence constante du cancer de la mamelle dans diverses générations d'animaux ou du cancer déclenché par les œstrogènes;
- l'injection conjuguée de testostérone et d'œstrogènes provoque moins de tumeurs mammaires que l'injection d'œstrogènes seule.

CONDUITE DU TRAITEMENT

LOESER, GARDNER, SICARD employaient le propionate de testostérone à des doses fortes dépassant 100 mg par semaine, prolongées très longtemps.

C'est à cause des difficultés entraînées par un tel traitement qu'on lui a substitué avec avantage l'*implantation* de comprimés de testostérone dans le tissu cellulaire sous-cutané de la fosse iliaque, qui réalise une imprégnation constante et massive de testostérone.

Les risques, inévitables dans ces conditions, de virilisation sont de peu de poids en regard de la gravité des métastases et du bénéfice obtenu.

L'hormonothérapie peut être, bien entendu, associée à la radiothérapie et à toutes autres méthodes s'attachant à l'état général de la malade.

CONCLUSIONS

C'est grâce aux travaux de CHAMPY sur les batraciens, puis de PÉZARD sur les gallinacés, que fut démontrée l'interdépendance étroite et active qui existe entre les hormones sexuelles mâles et femelles.

Le principe du « tout ou rien », d'abord admis, a été infirmé par les travaux d'ANCEL et BOIN, qui montrent que tous les stades intermédiaires sont possibles, et qu'il y a proportionnalité entre l'importance du greffon — ou des doses employées — et les manifestations morphologiques ou fonctionnelles obtenues.

Ces données se confirment en clinique et en thérapeutique humaine, elles comportent la nécessité de la plus grande prudence dans leur utilisation en pratique courante. Or, l'homme est de tous les mammifères celui qui, par comparaison aux animaux dits supérieurs, excrète, à beaucoup près, le plus de testostérone.

L'administration de testostérone a, sur la femme, une action de première importance sur le cycle menstruel à tous les âges de sa vie sexuelle.

Mais cette action est si intense qu'elle dépasse le but recherché si l'on n'observe pas une stricte observation des indications et de la posologie; elle risque de provoquer chez la femme des manifestations de virilisation, portant en particulier sur le système pileux, le clitoris et la voix qui sont généralement irréversibles.

Il importe donc :

— d'abord d'en limiter l'emploi aux cas où son indication est nettement établie, dont les plus admises sont les troubles

du syndrome pré-menstruel et les accidents de la ménopause, et plus particulièrement de la ménopause anticipée par acte chirurgical ou radiothérapique;

— ensuite d'éviter les indications abusives, dans les cas, par exemple, qui bénéficient de la progestérone et dans lesquels la testostérone fait double emploi;

— enfin, en toute circonstance, de ne pas dépasser les doses raisonnables, de l'ordre de 25 à 50 mg par cycle, pendant une durée maximum de trois ou quatre mois.

Il est cependant des cas où les inconvénients de la virilisation sont disproportionnés avec la gravité du pronostic et les bénéfices obtenus par l'hormonothérapie. Tel est celui du cancer du sein où, en employant des doses supérieures à 100 mg par semaine prolongées pendant de longs mois, on obtient des améliorations incontestables. Celles-ci d'ailleurs portent plus spécialement sur les métastases, surtout osseuses, que sur la lésion de départ elle-même.

Aussi, lorsqu'il s'agit de fortes doses et de traitement de longue durée, tend-on à utiliser la testostérone sous forme d'implants, dont l'effet retard se prolonge pendant plusieurs mois.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
FUNCK-BRENTANO

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ALBEAUX-FERNET (M.). — Les hormones dans la thérapeutique des cancers. (*Journal du Praticien*, 10 juillet 1945.)
- Les hormones dans la genèse du cancer humain. (*Revue de Pathol. Générale et Physiol. Clinique*, 1958, p. 993.)
- AMELINE (A.) et GALLY (L.). — La castration ovarienne dans les tumeurs inopérables du sein. (*Acad. de Chirurgie*, 13 janvier 1943.)
- BÉCLÈRE (Cl.). — Indications thérapeutiques de l'hormone mâle.
- BICKEL. — Le rôle des hormones dans la genèse et le traitement du cancer. (*III^e Journée Thérap. Clinique*, Genève, Skira éd., 30 octobre 1947.)
- CAMERON (A.T.). — Relation des œstrogènes et des androgènes avec le cancer. (Philadelphie, 1947, 307-308.)
- COHEN (A.). — Hormones sexuelles mâles. (*Gazette des Hôp.*, 10 février 1957.)
- COUJARD (R.). — Hormones, sympathique et régulation de la croissance. (*Revue de Pathol. Générale et Physiologie Clinique*, 1958, p. 1003.)
- DARGENT (M.) et MAYER (A.). — Données étiologiques concernant le cancer du sein. (*La Presse Méd.*, 14 août 1948.)
- ENGSTROMM (W.W.). — *Journ. Clin. Endocr. Metab.*, 10 août 1956, 1126-1129.
- FONTAINE (R.) et coll. — Hyperplasies osseuses après une thyro-parathyroïdectomie. (*Presse Méd.*, 1^{er} octobre 1958.)

- GORINCOURT (J.). — Etude expérimentale de 3,4 benzopyrène chez le cobaye. (*Travail du Lab. de Médecine Légale*, Marseille, 1938.)
- GRIGNON (G.). — Développement du complexe hypothalamo-hypophysaire de l'embryon de poulet. (Société d'Impressions Typographiques de Nancy éd., 1956.)
- HERVÉ (A.) et PIGANOL (G.). — Le traitement actuel du cancer de la prostate. (*Gazette des Hôpitaux*, octobre 1956, n° 30-31.)
- LAROCHE (G.). — Mastopathies, in « Maladies des glandes endocrines ». (*Nouveau Traité de Méd.*, Masson éd., 1948, p. 776.)
- LE BRETON (E.). — Problèmes posés par la détermination du pouvoir cancérigène d'un régime ou d'un composé. (*Revue Diététique*, 1958, p. 18.)
- LOEPER (J.). — Les sécrétions internes du cancer du sein. (*Thèse*, Paris, 1943; — *La Presse Méd.*, 22 janvier 1944.)
- LOESTER (A.A.). — *British Med. Journ.*, décembre 1954, p. 11.
- MASSÉ (L.). — Traitement hormonal des métastases osseuses du cancer du sein. (*Société Chir. de Bordeaux*, 15 avril 1948.)
- MAURER. — Accouchements et cancers de l'utérus et du sein. (*Zentralblätt für Gynecol.*, 17 novembre 1956.)
- MOLLINIER (J.). — Folliculine et cancer. (*Thèse de Méd.*, Paris, Chaffiotte-Ruand éd., 1956.)
- MORICARD (R.) et BELAISCH (J.). — Physiologie des hormones sexuelles mâles. (*La Presse Méd.*, 20 avril 1957.)
- MOSINGER (M.) et FIORENTINI (H.). — Le rôle des hormones et du système neuro-endocrinien et neuro-ergonal en carcinologie. (*Rev. de Pathol. Générale et Physiologie Clin.*, 1958, p. 949.)
- MOSINGER (M.). — Le problème du cancer. (Paris, Masson et Cie éd., 1944.)
- PAPIN (F.). — Tumeurs du sein et hormonothérapie. (*Le Concours Méd.*, 26 janvier 1952.)

- REDON (H.). — Diagnostic et indications thérapeutiques des cancers du sein. (*Semaine des Hôp. Paris*, 28 février 1947.)
- ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — Le complexe hypothalamo-hypophysaire. (*Traité de Physiologie de H. Roger et L. Binet*, Masson et Cie, 1936.)
- SANTY (P.) et DARGENT (M.). — De l'influence aggravante de la testostérone sur le cancer du sein au début. (*La Presse Méd.*, 11 février 1948.)
- SÉROR (J.). — Injections d'hormones dans un néoplasme du rectum. Ecllosion et métastases. (*Bull. Alger Carcinol.*, 1954, 7, 471-472.)
- SHEEHAN (H.L.) et ALBEAUX-FERNET (M.). — *Encyclop. Méd.-Chir.*, « Endocrines », 10023 C10.
- SICARD (A.). — L'utilisation des hormones mâles dans le traitement des cancers du rein. (*La Presse Méd.*, 28 février 1948.)
- THOMPSON (W.O.). — Traitement hormonal du cancer du sein. (*Year-book Endocrinol.*, Chicago, 1947, 284-293.)
- VAQUE et FAVIER. — La testostérone au cours de la puberté et de la ménopause. (*Le Concours Méd.*, 1^{er} octobre 1960.)
- ZARA (M.). — L'hormone thyroïdienne dans la prévention des récives post-opératoires des cancers. (*La Presse Méd.*, 1958, 66, n° 58.)
-

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	13
Chapitre I. — Physiologie des hormones sexuelles mâles	14
Chapitre II. — Interdépendance entre les hormones mâles et femelles . .	19
— <i>Principes généraux</i>	19
— <i>Interdépendance des hormones sexuelles</i>	20
Chapitre III. — Données expérimentales et applications cliniques . .	25
— <i>Données expérimentales</i>	25
— <i>Application à la clinique humaine</i>	27
Chapitre IV. — La testostérone au cours du cycle menstruel et de la ménopause	29
— <i>Risque de virilisation</i>	29
— <i>Risque de tératogénèse</i>	32
— <i>Risque d'hémorragie</i>	32
— <i>Les indications abusives de la testostérone</i>	32
— <i>Les indications raisonnables</i>	33
Chapitre V. — L'hormonothérapie dans le cancer du sein	35
— <i>Notions expérimentales et cliniques</i>	35
— <i>Applications à la thérapeutique du cancer du sein</i>	41
Conclusions	45
Bibliographie	47

